

· 综述 ·

抗体药物偶联物在人表皮生长因子受体 2 低表达胃癌中的应用研究进展

康殷楠^{1, 2}, 石嘉琪^{1, 2}, 王俊科¹, 李斌¹, 李初谊¹, 马俊³, 于晓辉^{1, 2*}

【摘要】 胃癌（GC）是极具异质性和侵袭性的消化系统恶性肿瘤之一，传统化疗药物及曲妥珠单抗等人表皮生长因子受体 2（HER2）靶向药物在 GC 的治疗过程中仍然存在耐药性发生率高、毒副作用大、患者耐受差等缺点。因此，研发更为有效的抗 GC 药物势在必行。目前针对 HER2 的新型靶向药层出不穷，但在某些情况下无效或产生耐药，这与 HER2 在某些 GC 细胞中低表达有关，HER2 低表达（HER2 IHC1+ 或 IHC2+/ISH-）约占全部类型的 40%~60%，但在临床实践中，这类患者仍被报告为 HER2 阴性 GC。因此准确检测 HER2 表达状态对于确定可能受益于曲妥珠单抗治疗的患者至关重要。抗体药物偶联物（ADC）的出现为 HER2 阳性 GC 提供了新的治疗选择，凭借其精准高效的抗肿瘤作用，有望在未来替代传统 GC 化学疗法。近期有研究发现 ADC 可能在 HER2 低表达 GC 中具有潜在抗肿瘤活性，相关临床研究正在评估其在 HER2 低表达 GC 治疗中的有效性和安全性。本文就靶向治疗时代 ADC 在 HER2 低表达 GC 患者中的应用和最新研究进展作一综述，并讨论 HER2 靶向 ADC 在应用和研发过程中面临的挑战。

【关键词】 胃肿瘤；胃癌；人表皮生长因子受体 2；HER2 低表达胃癌；抗体药物偶联物；分子靶向治疗；综述

【中图分类号】 R 735.2 【文献标识码】 A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0319

【引用本文】 康殷楠, 石嘉琪, 王俊科, 等. 抗体药物偶联物在人表皮生长因子受体 2 低表达胃癌中的应用研究进展 [J]. 中国全科医学, 2023. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0319. [Epub ahead of print]. [www.chinagp.net]

KANG Y N, SHI J Q, WANG J K, et al. Advances in the application of application of antibody drug conjugate in gastric cancer with low expression of human epidermal growth factor receptor 2 [J]. Chinese General Practice, 2023. [Epub ahead of print].

Advances in the Application of Antibody Drug Conjugate in Gastric Cancer with Low Expression of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 KANG Yinnan^{1, 2}, SHI Jiaqi^{1, 2}, WANG Junke¹, Li BIN¹, LI Chuyi¹, MA Jun³, YU Xiaohui^{1, 2*}

1.Department of Gastroenterology, 940th Hospital, PLA Joint Logistic Support Force, Lanzhou 730050, China

2.The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

3.Basic Medical Laboratory of 940 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the People's Liberation Army of China/Gansu Provincial Key Laboratory of Stem Cells and Gene Drugs, Lanzhou 730050, China

Corresponding author: YU Xiaohui, Chief physician/Doctoral supervisor; E-mail: yuxiaohui528@126.com

【Abstract】 Gastric cancer (GC) is one of the most heterogeneous and aggressive malignant tumors of the digestive system. Traditional chemotherapy drugs and epidermal growth factor receptor 2 (HER2) targeted drugs such as Trastuzumab still have the disadvantages of high incidence of drug resistance, high toxic side effects and poor tolerance of patients. Therefore, it is imperative to develop more effective anti GC drugs. Novel targeted drugs against HER2 are currently available, but are ineffective or resistance in some cases, which is related to the low expression of HER2 (HER2 IHC1+ or IHC2+/ISH-) in certain GC cells, accounting for about 40%~60% of all types. However, in clinical practice, these patients are still reported as HER2-negative GC. Therefore, accurate detection of HER2 expression is crucial to identify patients who may benefit from trastuzumab therapy. The emergence of antibody drug conjugates (ADC) provides a new therapeutic option for HER2-positive GC and it is

基金项目：甘肃省青年科技基金计划（21JR7RA010）；甘肃省非感染性肝病临床医学研究中心（21JR7RA017）

1.730050 甘肃省兰州市，中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院消化内科二区 2.730000 甘肃省兰州市，甘肃中医药大学第一临床医学院 3.730050 甘肃省兰州市，中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院基础医学实验室 甘肃省干细胞与基因药物重点实验室

*通信作者：于晓辉，主任医师/博士生导师；E-mail: yuxiaohui528@126.com

本文数字出版日期：2023-07-07

expected to replace traditional GC chemotherapy in the future by its precise and efficient anti-tumor effect. Recent studies have found that ADC may have potential anti-tumor activity in HER2 low-expression GC, and related clinical studies are evaluating its effectiveness and safety in HER2 low-expression GC treatment. This article reviews the application and the latest research progress of ADC in HER2 low-expression GC patients in the era of targeted therapy and discusses the challenges faced in the application and development of HER2-targeted ADCs.

【Key words】 Stomach neoplasms; Gastric cancer; Human epidermal growth factor receptor 2; Low expression of HER2 in gastric cancer; Antibody drug conjugates; Molecular targeted therapy; Review

胃癌 (gastric cancer, GC) 是一种常见的消化系统恶性肿瘤, 虽然手术、化疗等治疗方式显著延长了进展期 GC 患者的生存期, 但总体预后仍然很差。人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 在进展期 GC 的生物学行为及发病中发挥重要作用, 也是目前进展期 GC 全身治疗中一个重要的靶点^[1]。HER2 位于 17 号染色体上, 能够编码 185kDa 的跨膜蛋白, 其二聚化会导致细胞内蛋白激酶结构域中的酪氨酸残基发生磷酸化, 从而启动下游丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和磷脂酰肌醇 3- 激酶 / 蛋白激酶 B/ 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR) 途径, 进而使 GC 细胞的分裂、增殖、分化和抗凋亡信号发生异常, 促进 GC 的侵袭性生长^[2]。约 15%–20% 的患者合并 HER2 异常激活或过表达, 与患者不良预后显著相关^[3]。尽管可以利用单克隆抗体 (monoclonal antibody, mAb) 或小分子靶向药物抑制 HER2 表达进而提高患者的总生存率, 但在某些情况下无效, 据报道可能与 HER2 低表达有关^[2]。ToGA 研究奠定了曲妥珠单抗在晚期 HER2 阳性 GC 中的一线治疗地位, 自此之后有关 HER2 阳性 GC 靶向治疗的临床研究均未取得实质性进展。直到抗体药物偶联物 (antibody drug conjugates, ADC) 的出现打破了这一窘境, 成为继 ToGA 研究之后 GC 治疗领域又一大重要突破。此外, HER2 靶向 ADC 联合免疫治疗已在部分晚期 HER2 阳性实体瘤中显示出突出疗效, 且安全性可控^[4]。提示 ADC 药物联合免疫治疗在进展期 GC 的治疗中极具潜力。但是, HER2 低表达 GC 作为 HER2 阳性 GC 一种特殊形式, 较低的 HER2 拷贝数与 HER2 靶向治疗效果欠佳有关^[5]。且 GASTBY 研究发现恩美曲妥珠单抗 (T-DM1) 对 HER2 低表达胃 / 食管交界 (gastric/gastroesophageal junction, G/GEJ) 癌的疗效并不优于紫杉醇。因此, HER2 低表达 GC 对有效靶向药物的需求仍未得到满足, 其治疗选择仍然十分有限。

近年来, 随着以曲妥珠单抗德鲁替康 (trastuzumab deruxtecan, T-DXd)、维迪西妥单抗 (RC48) 等为代表的新型 ADC 药物在 HER2 阳性进展期 GC 治疗中的重大突破, 使其治疗策略被重塑。且最新研究显示, 新型 ADC 药物可能对 HER2 低表达 GC 具有潜在的抗肿瘤

活性, 大量临床研究正在评估其有效性和安全性, 有望成为 HER2 低表达 GC 新的治疗策略。本文总结了 ADC 在 HER2 低表达 GC 中的当前研究及最新数据, 并讨论了其在应用和研发过程中面临的挑战及发展前景, 旨在为 HER2 低表达 GC 的治疗提供更好的指导并为未来研究提供参考。

本文文献检索策略: 检索中国知网、维普网、万方数据知识服务平台、PubMed 等数据库中相关文献, 以“HER2 低表达”“胃癌”“抗体药物偶联物”为中文关键词, 以“HER2 low expression”“gastric cancer”“treatment”“antibody drug conjugates”为英文关键词, 检索时限为 2018—2023 年, 纳入可下载阅读且与 ADC 在 HER2 低表达胃癌治疗密切相关的文献, 排除与之无关、无法开放获取的文献。

1 HER2 低表达 GC

生物标志物检测的实施, 特别是 HER2/ 酪氨酸激酶受体 2 (ERBB2) 表达状态的免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 和 / 或分子检测与进展期 GC 患者的治疗获益有关。HER2 表达状态的判断主要依赖 IHC 和荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 或原位杂交 (in situ hybridization, ISH)^[6], 实时荧光定量聚合酶链反应 (real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction, qRT-PCR) 也是一种快速、灵敏、高通量的 HER2 基因扩增检测技术。此外, 当可用于检测的组织有限或患者无法进行活组织检查时, 可使用在化学发光免疫分析 (CLIA) 环境下通过经验证的高通量测序技术 (NGS) 分析进行全面基因组分析来鉴定 ERBB2 扩增^[7]。美国病理学家学会、美国临床病理学会和美国临床肿瘤学会提出, 若 IHC 评分为 0 或 1+ 则定义为 HER2 阴性, 若评分为 2+, 则 HER2 表达不明确, 而评分为 3+, 则为 HER2 阳性。针对 HER2 IHC 评分为 2+ 的患者应进一步通过 FISH 或 ISH 进行检测。根据 FISH+/ISH+ 和 FISH-/ISH- 又将其分别分为 HER2 阳性和阴性, 其中 IHC3+ 或 IHC2+/ISH+ 为 HER2 高表达; IHC1+ 或 IHC2+/ISH- 则为 HER2 低表达。

与乳腺癌不同, HER2 表达水平在 GC 中的预后意义尚不完全清楚。YANG 等^[8]对 157 例早期 GC 患者进

行回顾性分析发现,约31.8%的患者合并HER2低表达。与HER2阴性GC相比,HER2低表达在老年患者中更常见(70% vs. 49.3%, $P=0.021$),这些患者通常具有更高的Ki-67指数(70% vs. 49.3%, $P=0.021$),这可能更有助于肿瘤细胞的增殖。KIM等^[9]发现在GC患者中,低HER2 AI与曲妥珠单抗耐药的发生和患者不良预后有关。与HER2 AI<5的患者相比,曲妥珠单抗对HER2 AI ≥ 5的患者客观有效率显著增加(58.8% vs. 21.4%, $P=0.002$),且HER2 AI<5的患者中位无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)较低(PFS: 4.0个月 vs. 9.5个月, $P<0.001$; OS: 11.1个月 vs. 20.8个月, $P=0.001$)。因此,低HER2拷贝数与GC靶向治疗耐药发生率高、效果欠佳密切相关,所有患者在接受HER2靶向治疗前均应进行HER2表达状态评估,尤其在进展期或转移性GC的临床和病理学诊断中,可以考虑重复进行HER2检测。此外,目前尚没有针对HER2低表达GC的有效治疗方法,因此亟需开发相关药物来解决这一临床难题。

2 HER2低表达GC治疗药物ADC

ADC是一种基于大分子开发的分子靶向药物,主要由mAb、连接头和细胞毒性有效载荷三部分组成。mAb能够选择性地结合靶细胞上的抗原,从而将有效载荷精准递送至癌细胞,通过特异性结合靶抗原来触发细胞内吞作用,以发挥抗肿瘤作用。连接头主要分为易水解连接体和不易水解连接体,其主要功能是将毒素与mAb偶联,维持药物稳定性,避免发生其非靶向毒性^[10]。有效载荷是ADC的关键部分,其能介导抗肿瘤作用并影响杀伤肿瘤细胞的重要细胞过程^[11]。用于ADC的有效载荷主要包括微管蛋白抑制剂和DNA损伤药物。微管抑制剂主要在有丝分裂过程中破坏微管蛋白的组装,因此其对快速增殖的肿瘤细胞具有相对选择性。DNA损伤药物则通过DNA双螺旋槽诱导核酸链断裂、烷基化或交联进而发挥细胞毒性作用,从而抑制肿瘤细胞增殖^[12]。其他新型细胞毒性药物,如RNA聚合酶抑制剂和RNA剪接酶抑制剂目前仍在开发中。由于ADC将mAb的特异性识别与细胞毒性药物的杀伤性完美结合,与常规小分子化疗药物相比,具有精准的肿瘤杀伤特性,也能降低药物脱靶所致的非靶向组织毒性,进而更好的发挥抗癌作用。因此,ADC是未来抗肿瘤治疗领域的一大热点,尤其在新靶点药物的设计、下一代ADC的研发以及ADC与其他治疗策略联合等方面具有广阔的前景。作为目前发展最为迅速抗肿瘤药物之一,曲妥珠单抗德鲁替康(T-DXd)作为三线治疗方案在GC患者中的客观缓解率(ORR)高达51.3%,中位总生存期(OS)突破12个月,使T-DXd成为首个获批用于治疗晚期HER2阳性GC的ADC药物。在国内,基于C008研究结果,2021年6月国家药品监督管理局

批准维迪西妥单抗(RC48)用于晚期HER2过表达GC的三线或后线治疗,填补了国内晚期GC后线抗HER2治疗的空白^[13]。

3 ADC在HER2低表达GC中的应用及最新研究进展

随着定点偶联技术的完善、新型有效载荷的发现以及抗体修饰技术的不断突破,不断有HER2阳性GC患者从ADC治疗中获益。截至2022年,全球已有3种HER2靶向ADC在GC治疗中产生疗效。其中,大量临床研究发现T-DXd和RC48在HER2低表达GC中可能具有潜在的治疗效果(表1)。与此同时,已有多个针对HER2的ADC正处于各阶段的临床研究中(表2),其中一些ADC显示出治疗HER2低表达GC的潜力,其相关研究进展总结如下。

3.1 T-DXd和RC48是极具潜力的HER2低表达GC治疗药物

3.1.1 T-DXd T-DXd是第二代ADC药物,由曲妥珠单抗通过四肽连接子与一种新的DNA拓扑异构酶I抑制剂德鲁替康(drutecan, DXd)组成。曲妥珠单抗能够调节HER2阳性肿瘤细胞释放的细胞外囊泡中拓扑异构酶I的表达,DXd与曲妥珠单抗的联合显示出潜在的抗肿瘤作用。此外,可裂解四肽连接子使T-DXd具有显著的“旁观者效应”,增强了肿瘤杀伤作用。其高药物与抗体比率(DAR)约为8和短t_{1/2}确保DXd能够被有效地递送到HER2过表达细胞,显著增加了抗体依赖的细胞介导的细胞毒(ADCC)效应,同时最大限度地减少了全身暴露,降低了其非靶向毒性^[14]。同时,DXd具有较高的膜渗透性,使T-DXd对靶细胞附近的肿瘤细胞同样具有ADCC作用,无论HER2表达水平如何。在组织异种移植瘤(patient-derived xenografts, PDX)模型中,T-DXd可以显著抑制HER2低表达和曲妥珠单抗或对曲妥珠单抗、恩美曲妥珠单抗(T-DM1)不敏感的HER2阳性肿瘤细胞的生长^[15-16]。这些临床前研究表明,T-DXd在HER2低表达细胞中具有良好的活性和显著的抗肿瘤作用。

DISTY-Gastric01是一项多中心、开放标签II期临床研究(NCT03329690)^[17],旨在评估T-DXd作为HER2阳性G/GEJ癌患者三线或后线治疗的疗效和安全性。主要队列纳入接受过曲妥珠单抗治疗的HER2中高表达水平(HER2 IHC3+或IHC2+/ISH+)GC患者,探索性队列主要纳入未接受过曲妥珠单抗治疗的HER2低表达(队列1: IHC2+/ISH-;队列2: IHC1+)GC患者,2020年欧洲医学肿瘤学会(ESMO)年会报道了HER2低表达探索性队列中的相关数据,队列1中患者ORR达36.8%,中位持续缓解时间(DOR)达7.6个月,中位OS为7.8个月,中位PFS为4.4个月。队列2中患者ORR达19%,中位DOR为12.5个月,中位OS为

8.5个月,中位PFS为2.8个月^[18]。安全性方面,队列1中70.0%的患者和队列2中79.2%的患者发生3级或更高级别的治疗突发不良事件(TEAE)。探索性队列的安全性结果与主要队列一致。总体而言,T-DXd安全性可控^[19]。因此,T-DXd对HER2低表达GC患者治疗有效,并可能成为一个新的治疗靶点。基于T-DXd在晚期HER2阳性GC中的优异疗效,EPOC2003研究将探索T-DXd单药在新辅助阶段对HER2阳性GC患者的疗效与安全性,该研究包括主要队列〔HER2阳性(IHC3+或IHC2+/ISH+)患者〕和探索性队列〔HER2低表达(IHC1+或IHC2+/ISH-)和HER2-ECD>11.6 μg/L的患者〕,相关数据将为HER2低表达GC患者围手术期用药带来新的指导^[20]。相信在未来,新的临床研究将为T-DXd治疗HER2低表达GC铺平道路。

3.1.2 RC48 RC48作为第三代ADC药物,由人源化hertuzomab通过马来多环丙戊基瓜氨酸对氨基苄氧羰基(MC-Val-Cit-PABC-PNP)与微管蛋白抑制剂溴瑞他汀E(MMAE)连接组成。Hertuzomab与曲妥珠单抗相比具有更高的HER2亲和力和更强的ADCC活性。RC48被内化后可以选择性地将MMAE递送到靶细胞^[21],通过阻断HER2信号通路和相关旁路如PI3K/AKT/mTOR、MAPK信号通路发挥抗增殖作用,通过微管解聚诱导细胞周期停滞在G2/M期,并通过诱导细胞凋亡发挥抗肿瘤作用。此外,MC-Val-Cit-PABC-PNP的酶可切性使RC48能够杀伤非靶向癌细胞,在对曲妥珠单抗和拉帕替尼耐药的肿瘤细胞系异种移植瘤(cell line derived xenografts, CDX)模型中发挥了更强的ADCC活性^[22]。

RC48对HER2低表达GC同样具有抑制作用,LI等^[23]使用RC48处理NCI-N87细胞构建的人源CDX模型后发现,RC48较曲妥珠单抗、hertuzomab、MMAE单一治疗以及hertuzomab联合MMAE具有更强的抗癌

活性。金洋冰等^[24]用不同剂量RC48处理HER2低表达细胞系后发现,RC48对MGC803细胞48h及72h IC50分别为9.449 mg/L及6.056 mg/L,其他几种GC细胞(MKN7、MKN45、HGC27)48h IC50分别为24.20 mg/L、331.90 mg/L及35.32 mg/L,72h IC50分别为66.48 mg/L、63.44 mg/L及26.43 mg/L。此外,部分HER2低表达患者在RC48治疗后达到部分缓解(PR)。一项对HER2阳性晚期实体瘤受试者静脉注射RC48的I期研究(NCT02881190)^[25]表明,RC48对HER2低表达GC有效且安全性可控。此外,RC48的疗效(ORR: 35.7% vs. 20% vs. 13.6%)与HER2表达水平(HER2: IHC2+/FISH- vs. IHC2+/FISH+ vs. IHC3+)呈负相关。但是,XU等^[24]发现,RC48对HER2 IHC2+/FISH-患者的治疗效果(ORR为35.7%)与IHC2+/FISH+(ORR为20%)和IHC3+(ORR为13.6%)患者相似。另一项II期研究(NCT03556345)发现了相似的结果,在进展期或转移性HER2阳性G/GEJ癌患者中RC48疗效显著(ORR: 24.8%; mPFS: 4.1个月; mOS: 7.9个月)。更重要的是,RC48在HER2低表达(IHC2+/FISH-)患者中同样有效(ORR: 16.7%)^[21]。上述研究表明,RC48在HER2阳性GC患者(包括HER2低表达GC)中具有显著的抗肿瘤活性。基于上述结果,2021年6月,中国食品药品监督管理局批准将RC48用于至少接受过两种系统化疗的HER2过表达局部晚期或转移性G/GEJ癌患者的治疗^[27]。此外,另有学者发起的研究将分别探索RC48联合替吉奥针对晚期一线HER2低表达(IHC2+/ISH-)GC患者和RC48联合程序性死亡受体1(PD-1)抑制剂及卡培他滨在GC新辅助治疗中的疗效与安全性。

3.2 HER2靶向ADC在HER2低表达GC治疗中的最新研究进展

3.2.1 ARX788 ARX788由人源化曲妥珠单抗与微管

表1 已上市治疗HER2低表达GC的潜力ADC药物
Table 1 Potential ADC drugs marketed for the treatment of HER2 low-expression GC

ADC	靶点	治疗方案	试验分组	编号	阶段
T-DXd	HER2	T-DXd或伊立替康/紫杉醇单药	HER2过表达(IHC3+或IHC2+/ISH+) / HER2低表达(IHC2+/ISH-或IHC1+)	NCT03329690 ^[17]	II
T-DXd	HER2	T-DXd单药	主要队列: HER2过表达(IHC3+,或IHC2+和ISH+) T-DXd(6.4 mg/kg), 1次/3周	NCT05034887 ^[28]	II
		T-DXd单药	探索性队列: HER2低表达(IHC1+或IHC2+和ISH-) T-DXd(6.4 mg/kg), 1次/3周		
RC48	HER2	RC48单药	RC48(0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、1.0 mg/kg、1.5 mg/kg、2.0 mg/kg、2.5 mg/kg、3.0 mg/kg、3.5 mg/kg、4.0 mg/kg)不同剂量增量	NCT02881190 ^[25]	I
RC48	HER2	RC48单药	RC48: 2.5 mg/kg, 静脉注射, 1次/2周	NCT03556345 ^[29]	II
RC48	HER2	RC48联合替雷利珠单抗和S-1	RC48: 2.5 mg/kg, d1, 静脉滴注, 1次/3周; 替雷利珠单抗: 200 mg, d1, 静脉滴注, 次/3周; S-1: 40~60 mg, 根据患者体表面积, 口服, 2次/d, d1~14, 停药7d	NCT05586061 ^[30]	II

注: ADC=抗体药物偶联物, T-DXd=曲妥珠单抗德鲁替康, HER2=人表皮生长因子受体2, RC48=维迪西妥单抗。

蛋白抑制剂 Amberstatin (AS269) 采用非天然氨基酸定点偶联技术组成, 药物均质性强, 但 DAR 较低, 约为 2。ARX788 在进入肿瘤细胞后, 通过释放 Ambersatin 抑制细胞有丝分裂, 诱导细胞周期停滞、死亡, 从而发挥抗癌作用。此外, 与对乙酰苯丙氨酸 (pAcF) 偶联的不可裂解接头使其克服了上一代 ADC 的非靶向毒性^[31]。SKIDMORE 等^[32]评估了 ARX788 在 GC 人源 PDX 模型中的治疗效果, 使用 ARX788 2~3 mg/kg 多次治疗 4 个 HER2 低表达 GC PDX 模型后发现肿瘤细胞的增殖被显著抑制。由于 ARX788 的连接不可裂解, 并且载药膜渗透性较差, 因此不具有旁观者效应, 抗肿瘤活性有限, 但 ARX788 能导致 HER2 低表达 PDX 模型发生肿瘤消退, 且 IHC 染色结果显示肿瘤细胞群 HER2 染色均匀。与体外数据一致, IHC2+ 细胞上 HER1 异常表达可能使 ARX788 能够释放足量的有效载荷来杀伤肿瘤细胞。因此, ARX788 是一种均质性强、稳定性高且有效的 ADC, 可能对 HER2 低表达 GC 有效。BAROK 等^[33]发现 ARX788 能抑制对曲妥珠单抗耐药 GC 细胞的生长, 用 ARX788 和 T-DM1 分别处理 HER2 高表达和 HER2 低表达两个亚组 PDX 模型后发现, ARX788 较 T-DM1 相比具有更强的抗癌活性。值得一提的是, ARX788 在正常心肌细胞中没有活性。SKIDMORE 等^[32]也发现 ARX788 在 HER2 低表达 GC 以及对 T-DM1 耐药 PDX 模型中均具有抗肿瘤活性, 且小鼠对 ARX788 治疗耐受性良好, 未观察到明显的体质量减轻。上述临床前研究也为这种新型 HER2 靶向 ADC 的后续临床研究提供了数据支持和理论依据。

在一项 II 期多中心剂量扩展研究(CTR20190639)^[34]中, ARX788 治疗组患者 ORR 为 37.9%, 中位 PFS 和中位 OS 分别为 4.1 个月和 10.7 个月。只有 13.3% 的患者发生了与 ARX788 相关的 3 级不良事件 (adverse event, AE)。因此, 在局部晚期 / 转移性 HER2 阳性 G/GEJ 癌患者中, 无论 HER2 表达水平如何, ARX788 均具有良好的治疗效果和安全性。基于上述研究, ARX788 在 2021 年被美国食品药品监督管理局 (FDA) 授予孤儿药资格, 用于 HER2 阳性 G/GEJ 癌 (包括 HER2 低表达) 的二线治疗。目前, 针对 ARX788 在 HER2 阳性 G/GEJ 癌患者的全球 ACE-Gastric-02 II / III 期临床研究 (CTR20211583)^[35]正在开展, 有望取得可喜的结果。

3.2.2 LCB-ADC (LegoChem Bisciences-ADC) LCB-ADC 是一类由曲妥珠单抗和澳瑞他汀 F (MMAF) 通过一种精心设计的可裂解接头组成的新型 HER2 靶向 ADC。其主要特点在于新型可切割连接头, 这允许了细胞毒性有效载荷能够精准释放到靶向肿瘤细胞, 同时在循环过程中保持了抗体和药物之间的稳定连接,

因此对 LCB-ADC 的疗效和安全性至关重要^[36]。LCB-ADC 根据接头不同分为 LCB-ADC1、LCB-ADC2 和 LCB-ADC3。LCB-ADC1 的接头是聚乙二醇 -3 (PEG-3), DAR 为 2。LCB-ADC2 和 LCB-ADC3 的连接头分别为 PEG-3, 3, 3 和 PEG-6, 6, 3, DAR 均为 4。LCB-ADC1、LCB-ADC2 和 LCB-ADC3 的有效载荷均为 MMAF。与 T-DM1 相比, LCB-ADC 均具有可切割连接头, 旨在通过各种机制实现更高的抗癌活性。同时, LCB-ADC 表现出比 T-DM1 更强的 ADCC 作用, 并具有更高的 G2/M 期阻滞率^[37]。在 HER2 低表达 GC (JIMT-1 细胞) 构建的 CDX 模型和 T-DM1 抗性模型中, LCB-ADC 都具有抑癌作用。用 T-DM1 或 LCB-ADCs 处理人 GC 组织 PDX 模型后显示, T-DM1、LCB-ADC1 和 LCB-ADC2 的肿瘤抑制率 (TGI) 分别为 103%、99% 和 111%。值得注意的是, T-DM1 在 HER2 (IHC2+) GC PDX 模型中没有任何作用。此外, LCB-ADC 显示出强大的治疗效果, 具有足够的抗肿瘤效力。结果表明, 与 T-DM1 相比, 具有精心设计可裂解连接头的 LCB-ADC 具有更高的抗癌作用和更优异的生物稳定性。因此, 在 HER2 低表达 GC 的治疗中极具潜力, 但需要进一步研究。一项开放标签、单臂、I 期临床研究 (NCT03944499)^[38]正在评估 LCB-ADC1 在 HER2 阳性 (包括 IHC1+, IHC2+/FISH-) 实体瘤患者中的疗效、安全性以及耐受性。

3.2.3 MRG002 MRG002 由糖修饰化曲妥珠单抗通过缬氨酸-瓜氨酸 (Val-Cit) 连接子与 MMAE 偶联而成, DAR 为 3.8^[39]。MRG002 具有与曲妥珠单抗相近的 HER2 亲和力, 由于其 mAb 部分高度岩藻糖基化, 因此 ADCC 活性较低, 对免疫细胞影响较小^[39-40]。动物实验发现, MRG002 能诱导 HER2 低表达 CDX 模型发生肿瘤消退^[40]。在临床前研究中, MRG002 在不同 HER2 表达水平乳腺和胃异种移植模型中显示出抗肿瘤固体活性。在小鼠异种移植模型中, MRG002 的疗效也优于曲妥珠单抗和 T-DM1 单一治疗。此外, MRG002 显著增强了抗 PD-1 mAb 的抗肿瘤活性, 提示 MRG002 联合抗 PD-1 mAb 是一种潜在的 GC 治疗策略^[40]。MRG002 作为单一药物的 I 期研究 (NCT04941339)^[41]正在 HER2 阳性复发或难治性 GC 患者中进行。与此同时, 各种 II 期试验正在研究 MRG002 治疗 HER2 阳性或低 HER2 的多发性恶性肿瘤的疗效。例如, 正在进行 MRG002 治疗 HER2 低表达局部晚期或转移性 G/GEJ 癌的研究 (NCT05141747)^[42]。这些研究有望为 HER2 低表达 GC 患者的治疗带来希望。

3.2.4 PF-06804103 PF-06804103 是一种新型 HER2 靶向 ADC, 具有比 T-DM1 更宽的治疗窗口和更广的适应症。PF-06804103 由酶可裂解缬氨酸-瓜氨酸 (vc)

chinaXiv:202307.00073v1

连接和澳瑞他汀类似物 auristatin-0101 组成，能够最大限度地将 auristatin-0101 递送至 HER2 阳性细胞内。此外，vc 连接与 auristatin-0101 的组合使 PF-06804103 具有以下特点：（1）新型澳瑞他汀类似物 auristatin-0101 与 vc 连接组合使 PF-06804103 能够杀伤 HER2 阳性细胞的邻近细胞，与 HER2 表达水平无关；（2）PF-06804103 采用了半胱氨酸位点特异性偶联方法，克服了传统 ADC 的非靶向毒性；（3）PF-06804103 增强了对 HER2 低表达 GC 的治疗效果，同时克服了 T-DM1 的获得性耐药^[43]。因此，PF-06804103 具有良好的稳定性、药动学参数和较低的非靶向毒性。动物实验发现，使用 PT-DM1 治疗 HER2 低表达细胞（N87 细胞）构建的 CDX 模型，直到肿瘤复发后更换 PF-06804103 继续治疗；在 PF-06804103 治疗两个周期后，所有复发肿瘤在 PF-06806103 治疗后缩小甚至消退^[43]。因此，PF-06804103 在 HER2 低表达 CDX 模型中具有比 T-DM1 更显著的抗增殖活性。与此同时，PF-06804103 使小鼠获得了持久的肿瘤消退，甚至在停药后仍可观察到这种效应。提示 PF-06804103 在复发或对 T-DM1 耐药 GC 中可以保持稳定的血药浓度，可能是复发或难治性 T-DM1 耐药 GC 的有效治疗药物。一项剂量递增 I 期研究（NCT03284723）^[44]的初步结果显示，当 PF-06804103 剂量 ≥ 3 mg/kg 时，患者 ORR 为 52.4%。在对 HER2 低表达 GC PDX 模型测试模型面板的瀑布分析中，PF-06804103 治疗组患者 ORR 为 89%，提示 PF-06804103 可能在 HER2 低表达 GC 的治疗中提供临床益处。

除上述药物以外，XMT-2056、SYD985、BAT8001、ZW49 等多种新型 HER2 靶向 ADC 正处于各阶段临床研究中，对 HER2 低表达 GC 的疗效和安全性同样备受关注，见表 2。

4 ADC 在应用和研发过程中面临的挑战

作为目前发展最快的抗 GC 靶向药物之一，ADC 在应用和研发过程中主要面临三大挑战：（1）如何提高肿瘤细胞对 ADC 的摄取是限制其发展的关键瓶颈^[49]。HER2 靶向 ADC 的杀伤作用主要依赖肿瘤细胞表面高水平 HER2 来确保有效的内吞作用进而释放细胞毒性有效载荷杀伤肿瘤细胞，但超过 50% 的 GC 细胞低表达 HER2，限制了现有 ADC 的治疗效果。因此，提高 HER2 阳性肿瘤细胞对 ADC 的摄取有利于提高其杀伤作用，尤其对于 HER2 低表达 GC 细胞^[50]。（2）非靶向毒性是导致 ADC 临床实验失败的主要因素之一。非靶向毒性与多种因素有关，包括 mAb、连接头、细胞毒性有效载荷和细胞表面抗原表达降低^[49]。因此，进一步优化 ADC 各组分对降低其非靶向毒性具有重要意义。（3）耐药性是 ADC 治疗过程中另一个需要被攻克障碍。ADC 无效内化和溶酶体运输或降解可能是 T-DM1 耐药性产生的主要机制^[51-52]。HER2 表达减少、HER2 截短形式的出现以及 HER2 基因突变也与 ADC 耐药性的发生有关^[53-54]。最近，一种新的 HER2 突变亚型 ERBB2d16 被证实与曲妥珠单抗耐药的产生有关。WANG 等^[55]发现，在 ERBB2d16/HER2 高比率患者中，接受曲妥珠单抗治疗的患者无进展生存期和 OS 显著缩短，Cox 比例风险模型分析证实 ERBB2d16 高表达与 GC 患者的不良预后显著相关。提示 ERBB2d16/HER2 比值可能是接受曲妥珠单抗等分子靶向治疗 GC 患者的一个新型预后指标。

5 小结与展望

HER2 低表达 GC 在全部类型患者中占比超过 50%，但尚未开发出有效的治疗药物，因此研发高效且低毒的抗 HER2 低表达 GC 药物备受关注。HER2 低表达 GC 的临床特点、分子模式、治疗策略不同于 HER2 阴性或 HER2 高表达 GC。早在 20 世纪初，相关学者就利用多种靶向药物，在临床研究中以 HER2 低表达 GC

表 2 临床研究阶段治疗 HER2 低表达 GC 的 ADC 药物
Table 2 ADC drugs for treating HER2 low-expression GC in the stage of clinical research

ADC	靶点	抗体	毒素	连接	注册号	人数
ARX788	HER2	曲妥珠单抗	AS269	与 pAcF 缀合的不可裂解连接子	NCT03255070 ^[45]	106
					CTR20190639 ^[34]	22
LCB-ADC	HER2	曲妥珠单抗	MMAF	PEG-3/PEG-3, 3, 3/PEG-6, 6, 3	NCT03944499 ^[38]	297
MRG002	HER2	曲妥珠单抗	MMAE	缬氨酸-瓜氨酸连接子	NCT05141747 ^[42]	60
					NCT04492488 ^[46]	129
PF-06804103	HER2	曲妥珠单抗	奥司他汀-0101	缬氨酸-瓜氨酸连接子	NCT03284723 ^[44]	95
XMT-2056	HER2	曲妥珠单抗/帕妥珠单抗	STING 激动剂	—	NCT05514717 ^[47]	171
SYD985	HER2	曲妥珠单抗	杜卡霉素	vc-seco-DUBA	NCT04602117 ^[48]	27

注：AS269=微管蛋白抑制剂 Amberstatin，MMAF=澳瑞他汀 F，MMAE=澳瑞他汀 E，STING=干扰素基因刺激因子，pAcF=对乙酰苯丙氨酸；—表示无相关内容。

为亚组以寻找有效的治疗策略,但均未取得实质性进展。传统 HER2 阳性 GC 靶向治疗药物如曲妥珠单抗、拉帕替尼、T-DM1 等,在 HER2 低表达 GC 中疗效欠佳。直至 T-DXd、RC48 等 ADC 的出现,在 HER2 低表达 GC 的临床试验结果中表现出良好的疗效与安全性。与此同时,ARX788、MRG002、SYD985 等新型 HER2 靶向 ADC 的临床试验也在进行中,有望取得可喜的结果。

在未来,HER2 靶向 ADC 的发展方向包括:首先,进一步探索新的抗体药物重组策略,以改善 ADC 的癌细胞输送和溶酶体运输能力。如双特异性抗体和结合细胞穿透肽的抗体,以改善 ADC 的靶向性和溶酶体递送。其次,仍需对 ADCs 的设计进行改进。在下一代 ADC 中,有必要开发更精准的人源化 mAb、更高效的细胞毒性有效载荷、稳定且易酶解的连接子和新型偶联技术,最大限度地提高其治疗效果并降低非靶向毒性,扩大 ADC 的治疗适应症。第三,临床和转化方法也将在改善 ADC 治疗窗口中发挥关键作用。联合疗法也有助于提高 ADC 的疗效并降低其耐药性。此外,优化患者选择并开发新的 HER2 反应信号监测方法也有将提高 HER2 靶向 ADC 的治疗指数。

作者贡献:康殷楠负责文章构思与设计、论文撰写;石嘉琪、王俊科、李斌、李初谊负责数据整理、表格的编辑;马俊、于晓辉负责论文的审校及修订,提供资金支持。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] LONDON M, GALLO E. Epidermal growth factor receptor (EGFR) involvement in epithelial-derived cancers and its current antibody-based immunotherapies [J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44 (6): 1267-1282. DOI: 10.1002/cbin.11340.
- [2] YU J F, FANG T, YUN C Y, et al. Antibody-drug conjugates targeting the human epidermal growth factor receptor family in cancers [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 847835. DOI: 10.3389/fmolb.2022.847835.
- [3] GRAVALOS C, JIMENO A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19 (9): 1523-1529. DOI: 10.1093/annonc/mdn169.
- [4] ZHOU L, XU H Y, Li S M, et al. Study RC48-C014: Preliminary results of RC48-ADC combined with toripalimab in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2022, 40 (6_suppl): 515. DOI: 10.1200/jco.2022.40.6_suppl.515.
- [5] ZHANG L L, HAMDANI O, GJOERUP O, et al. ERBB2 copy number as a quantitative biomarker for real-world outcomes to anti-human epidermal growth factor receptor 2 therapy in advanced gastroesophageal adenocarcinoma [J]. *JCO Precis Oncol*, 2022, 6: e2100330. DOI: 10.1200/PO.21.00330.
- [6] AJANI J A, D'AMICO T A, BENTREM D J, et al. Gastric cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J].

- J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20 (2): 167-192. DOI: 10.6004/jncn.2022.0008.
- [7] YUN T, WANG S N, JIANG B, et al. Significance of detection of the HER2 gene and PD-1/PD-L1 in gastric cancer [J]. *J Oncol*, 2020, 2020: 8678945. DOI: 10.1155/2020/8678945.
- [8] YANG T, XU R, YOU J H, et al. Prognostic and clinical significance of HER-2 low expression in early-stage gastric cancer [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22 (1): 1168. DOI: 10.1186/s12885-022-10262-7.
- [9] KIM C, LEE C K, CHON H J, et al. PTEN loss and level of HER2 amplification is associated with trastuzumab resistance and prognosis in HER2-positive gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (69): 113494-113501. DOI: 10.18632/oncotarget.23054.
- [10] ABDOLLAHPOUR-ALITAPPEH M, LOTFINIA M, GHARIBI T, et al. Antibody-drug conjugates (ADCs) for cancer therapy: strategies, challenges, and successes [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (5): 5628-5642. DOI: 10.1002/jcp.27419.
- [11] JIN Y M, EDALATIAN ZAKERI S, BAHAL R, et al. New technologies bloom together for bettering cancer drug conjugates [J]. *Pharmacol Rev*, 2022, 74 (3): 680-711. DOI: 10.1124/pharmrev.121.000499.
- [12] YAGHOUBI S, KARIMI M H, LOTFINIA M, et al. Potential drugs used in the antibody-drug conjugate (ADC) architecture for cancer therapy [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235 (1): 31-64. DOI: 10.1002/jcp.28967.
- [13] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 胃癌诊疗指南-2022 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [14] INDINI A, RIJAVEC E, GROSSI F. Trastuzumab deruxtecan: changing the destiny of HER2 expressing solid tumors [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (9): 4774. DOI: 10.3390/ijms22094774.
- [15] OGITANI Y, AIDA T, HAGIHARA K, et al. DS-8201a, a novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1 [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22 (20): 5097-5108. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2822.
- [16] OGITANI Y, HAGIHARA K, OITATE M, et al. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity [J]. *Cancer Sci*, 2016, 107 (7): 1039-1046. DOI: 10.1111/cas.12966.
- [17] ClinicalTrials.gov. DS-8201a in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-expressing gastric cancer [DESTINY-Gastric01] [EB/OL]. (2020-11-27) [2023-04-15]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03329690>.
- [18] YAMAGUCHI K, BANG Y J, IWASA S, et al. 1422MO Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-low, advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: results of the exploratory cohorts in the phase II, multicenter, open-label DESTINY-Gastric01 study [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31: S899-900. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.1928.
- [19] YAMAGUCHI K, BANG Y J, IWASA S, et al. Trastuzumab deruxtecan in anti-human epidermal growth factor receptor 2

- treatment-naïve patients with human epidermal growth factor receptor 2-low gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: exploratory cohort results in a phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (4): 816–825. DOI: 10.1200/JCO.22.00575.
- [20] Phase 2 study of trastuzumab deruxtecan in the neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma (EPOC2003). 2022 ASCO. Abstract TPS4161.
- [21] PENG Z, LIU T S, WEI J, et al. Efficacy and safety of a novel anti-HER2 therapeutic antibody RC48 in patients with HER2-overexpressing, locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: a single-arm phase II study [J]. *Cancer Commun*, 2021, 41 (11): 1173–1182. DOI: 10.1002/cac2.12214.
- [22] CHEN Z H, YUAN J J, XU Y Y, et al. From AVATAR mice to patients: RC48-ADC exerted promising efficacy in advanced gastric cancer with HER2 expression [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 757994. DOI: 10.3389/fphar.2021.757994.
- [23] LI H W, YU C, JIANG J, et al. An anti-HER2 antibody conjugated with monomethyl auristatin E is highly effective in HER2-positive human gastric cancer [J]. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(4): 346–354. DOI: 10.1080/15384047.2016.1139248.
- [24] 金洋冰, 蔡劬, 计骏, 等. 抗体偶联药物维迪西妥单抗对HER-2不同表达水平胃癌细胞抑制效应的体外研究 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2023, 28 (1): 1–7. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2023.01.001.
- [25] ClinicalTrials.gov. Study of RC48-ADC Administered Intravenously to Subjects with HER2-Positive in Advanced Malignant Solid Tumors [EB/OL]. (2020-11-27) [2023-04-15]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02881190>.
- [26] XU Y Y, WANG Y K, GONG J F, et al. Phase I study of the recombinant humanized anti-HER2 monoclonal antibody-MMAE conjugate RC48-ADC in patients with HER2-positive advanced solid tumors [J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24 (4): 913–925. DOI: 10.1007/s10120-021-01168-7.
- [27] 国家药品监督管理局. 国家药监局附条件批准注射用维迪西妥单抗上市 [EB/OL]. (2021-06-09) [2023-04-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/20210609085452194.html>.
- [28] ClinicalTrials.gov. Phase 2 Study of T-DXd in the Neoadjuvant Treatment for Patients with HER2 Positive Gastric and GEJ Adenocarcinoma [EB/OL]. (2020-11-27) [2023-04-15]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05034887>.
- [29] ClinicalTrials.gov. A Study of RC48-ADC in Local Advanced or Metastatic Gastric Cancer Subjects with the Overexpression of HER2 [EB/OL]. (2022-01-13) [2023-04-15]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03556345>.
- [30] ClinicalTrials.gov. First-line Treatment with RC48 Plus Tislelizumab and S-1 (RCTS) in Advanced Gastric Cancer (RCTS) [EB/OL]. (2022-10-19) [2023-04-15]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05586061>.
- [31] BAROK M, JONCOUR V L, MARTINS A, et al. ARX788, a novel anti-HER2 antibody-drug conjugate, shows anti-tumor effects in preclinical models of trastuzumab emtansine-resistant HER2-positive breast cancer and gastric cancer [J]. *Cancer Lett*, 2020, 473: 156–163. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.12.037.
- [32] SKIDMORE L, SAKAMURI S, KNUDSEN N A, et al. ARX788, a site-specific anti-HER2 antibody-drug conjugate, demonstrates potent and selective activity in HER2-low and T-DM1-resistant breast and gastric cancers [J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19 (9): 1833–1843. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-19-1004.
- [33] BAROK M, JONCOUR V L, MARTINS A, et al. ARX788, a novel anti-HER2 antibody-drug conjugate, shows anti-tumor effects in preclinical models of trastuzumab emtansine-resistant HER2-positive breast cancer and gastric cancer [J]. *Cancer Lett*, 2020, 473: 156–163. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.12.037.
- [34] ZHANG Y, QIU M Z, WANG J F, et al. Phase 1 multicenter, dose-expansion study of ARX788 as monotherapy in HER2-positive advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma [J]. *Cell Rep Med*, 2022, 3 (11): 100814. DOI: 10.1016/j.xcrm.2022.100814.
- [35] ClinicalTrials. searchlistdetail. ARX788 在 HER2 阳性晚期胃癌和胃食管连接部腺癌患者中的有效性及安全性研究 [EB/OL]. (2021-07-12) [2023-04-15]. <http://www.chinadrugtrials.org.cn/CTR20211583>.
- [36] EDUPUGANTI V V S R, TYNDALL J D A T D A, GAMBLE A B. Self-immolative linkers in prodrugs and antibody drug conjugates in cancer treatment [J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2021, 16 (4): 479–497. DOI: 10.2174/1574892816666210509001139.
- [37] SHIN S H, PARK Y H, PARK S S, et al. An elaborate new linker system significantly enhances the efficacy of an HER2-antibody-drug conjugate against refractory HER2-positive cancers [J]. *Adv Sci*, 2021, 8 (23): e2102414. DOI: 10.1002/adv.202102414.
- [38] ClinicalTrials.gov. Phase 1 Study of FS-1502 in Patients with HER2 Expressed Advanced Solid Tumors and Breast Cancer [EB/OL]. (2022-05-20) [2023-04-15]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03944499>.
- [39] LI H, ZHANG X, XU Z Y, et al. Preclinical evaluation of MRG002, a novel HER2-targeting antibody-drug conjugate with potent antitumor activity against HER2-positive solid tumors [J]. *Antib Ther*, 2021, 4 (3): 175–184. DOI: 10.1093/abt/tbab017.
- [40] YU J F, FANG T, YUN C Y, et al. Antibody-drug conjugates targeting the human epidermal growth factor receptor family in cancers [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 847835. DOI: 10.3389/fmolb.2022.847835.
- [41] ClinicalTrials.gov. A Study of MRG002 in the Treatment of Patients with HER2-positive Advanced Solid Tumors [EB/OL]. (2021-12-03) [2023-04-15]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04941339>.
- [42] ClinicalTrials.gov. A Study of MRG002 in the Treatment of HER2-positive/HER2-low Locally Advanced or Metastatic Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer [EB/OL]. (2022-02-23) [2023-04-15]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05141747>.
- [43] GRAZIANI E I, SUNG M, MA D S, et al. PF-06804103, A

- site-specific anti-HER2 antibody-drug conjugate for the treatment of HER2-expressing breast, gastric, and lung cancers [J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19 (10): 2068-2078. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0237.
- [44] ClinicalTrials.gov. PF-06804103 Dose Escalation in HER2 Positive and Negative (Negative Only in Part 2) Solid Tumors [EB/OL]. (2022-03-18) [2023-04-15]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03284723>.
- [45] ClinicalTrials.gov. A Dose-escalation, Expansion Study of ARX788, in Advanced Solid Tumors Subjects with HER2 Expression (ACE-Pan Tumor 01) [EB/OL]. (2023-04-10) [2023-04-15]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03255070>.
- [46] ClinicalTrials.gov. A Study of MRC002 in Patients with HER2-Positive Advanced Solid Tumors and Locally Advanced or Metastatic Gastric/Gastroesophageal Junction (GEJ) Cancer [EB/OL]. (2022-05-06) [2023-04-15]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04492488>.
- [47] ClinicalTrials.gov. A Study of XMT-2056 in Advanced/Recurrent Solid Tumors That Express HER2 [EB/OL]. (2023-03-15) [2023-04-15]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05514717>.
- [48] ClinicalTrials.gov. ISPY-P1.01: Evaluating the Safety of Weekly Paclitaxel with Trastuzumab Duocarmazine (SYD985) in Patients with Metastatic Cancer [EB/OL]. (2023-03-24) [2023-04-15]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04602117>.
- [49] MAHALINGAIAH P K, CIURLIONIS R, DURBIN K R, et al. Potential mechanisms of target-independent uptake and toxicity of antibody-drug conjugates [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 200: 110-125. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.04.008.
- [50] YU M H, LIANG Y, LI L H, et al. Research progress of antibody-drug conjugates therapy for HER2-low expressing gastric cancer [J]. *Transl Oncol*, 2023, 29: 101624. DOI: 10.1016/j.tranon.2023.101624.
- [51] GARCÍA-ALONSO S, OCAÑA A, PANDIELLA A. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and resistance, clinical progress, and beyond [J]. *Trends Cancer*, 2020, 6 (2): 130-146. DOI: 10.1016/j.trecan.2019.12.010.
- [52] DÍAZ-RODRÍGUEZ E, GANDULLO-SÁNCHEZ L, OCAÑA A, et al. Novel ADCs and strategies to overcome resistance to anti-HER2 ADCs [J]. *Cancers*, 2021, 14 (1): 154. DOI: 10.3390/cancers14010154.
- [53] BON G, PIZZUTI L, LAQUINTANA V, et al. Loss of HER2 and decreased T-DM1 efficacy in HER2 positive advanced breast cancer treated with dual HER2 blockade: the SePHER Study [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39 (1): 279. DOI: 10.1186/s13046-020-01797-3.
- [54] GINZEL J D, ACHARYA C R, LUBKOV V, et al. HER2 isoforms uniquely program intratumor heterogeneity and predetermine breast cancer trajectories during the occult tumorigenic phase [J]. *Mol Cancer Res*, 2021, 19 (10): 1699-1711. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-21-0215.
- [55] WANG S, ZHAO Y Z, SONG Y G, et al. ERBB2D16 expression in HER2 positive gastric cancer is associated with resistance to trastuzumab [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 855308. DOI: 10.3389/fonc.2022.855308.
- (收稿日期: 2023-05-31; 修回日期: 2023-07-01)
(本文编辑: 康艳辉)